

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-231286

(43) 公開日 平成10年(1998)9月2日

(51) Int.Cl.⁶
C 0 7 D 211/34
// C 0 7 D 211/70

識別記号

F I
C 0 7 D 211/34
211/70

審査請求 未請求 請求項の数4 書面 (全9頁)

(21) 出願番号 特願平9-72570

(22) 出願日 平成9年(1997)2月19日

(71) 出願人 000169466

高砂香料工業株式会社
東京都港区高輪3丁目19番22号

(72) 発明者 清藤 信夫

神奈川県平塚市西八幡1丁目4番11号 高
砂香料工業株式会社総合研究所内

(72) 発明者 西川 武伸

神奈川県平塚市西八幡1丁目4番11号 高
砂香料工業株式会社総合研究所内

(72) 発明者 外口 司

神奈川県平塚市西八幡1丁目4番11号 高
砂香料工業株式会社総合研究所内

(74) 代理人 弁理士 江幡 敏夫

最終頁に続く

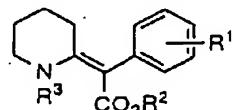
(54) 【発明の名称】 光学活性2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸エステル誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 抗震剤の鍵中間体である光学活性2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸エステル誘導体をより簡単な、しかも経済的により安価に製造する方法を提供する。

【解決手段】 下式(1)

【化1】



(1)

(式中、R¹は水素原子、炭素数1-4の低級アルキル基あるいは炭素数1-4の低級アルコキシ基を示し、R²は炭素数1-4の低級アルキル基を示し、R³は水素原子あるいはアミノ基の保護基を示す)で表される2-フェニル-2-(2'-ビペリジニリデン)酢酸エステル誘導体を第VIII族遷移金属錯体の存在下に不斉水素化し、下式(2)

【化2】



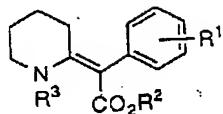
(2)

(式中、R¹、R²、R³は上記と同じ)で表される光学活性2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸エステル誘導体を製造する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式 (1)

【化1】



(1)

(式中R¹は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基あるいは炭素数1～4の低級アルコキシ基を示し、R²は炭素数1～4の低級アルキル基を示し、R³は水素原子あるいはアミノ基の保護基を示す。)で表される2-フェニル-2-(2'-ビペリジニリデン)酢酸エステル誘導体を、第VIII族遷移金属錯体の存在下に、不斉水素化することを特徴とする一般式(2)。

【化2】

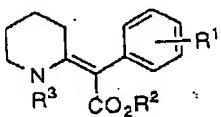


(2)

(式中R¹、R²およびR³は上記と同じであり、*は不斉炭素原子を示す。)で表される光学活性2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項2】一般式 (1)

【化3】



(1)

(式中R¹は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基あるいは炭素数1～4の低級アルコキシ基を示し、R²は炭素数1～4の低級アルキル基を示し、R³は水素原子あるいはアミノ基の保護基を示す。)で表される2-フェニル-2-(2'-ビペリジニリデン)酢酸エステル誘導体を酸の共存下に不斉水素化する請求項1記載の光学活性2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項3】酸は鉱酸あるいは有機酸である請求項2記載の光学活性2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸エステル誘導体の製造方法。

【請求項4】第VIII族遷移金属錯体は、一般式

(3)

M_mL_nX_qQ_rY_s (3)

(式中Mはルテニウム原子、イリジウム原子、ロジウム原子を示し、Lは光学活性ホスフィン配位子であり、X

は水素原子、ハロゲン原子、カルボン酸誘導体残基から選ばれ、Qはエチレン、1,5-オクタジエン、ベンゼン、p-シメン、メチレンから選ばれ、Yはハロゲンイオン、ClO₄⁻、BF₄⁻、PF₆⁻から選ばれる陰イオンであり、m、n、sは1または2を示し、rは0または1を示し、qは0、1または2を示す。)で表される錯体である請求項1、2又は3から選ばれた一つの請求項記載の光学活性2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸エステル誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、下記抗鬱薬の鍵中間体である光学活性2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸エステル誘導体の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】抗鬱薬として既に、スレオ-2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸メチルエステル・塩酸塩(商品名リタリン)がラセミ体の形で販売されている。また、特定の立体異性体のほうが、異なる立体異性体よりも5倍程度薬理活性が高いことも知られている。(米国特許第2957880号明細書)

一方、2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸メチルの構造解析について研究が進み、この化合物の光学活性体の絶対配置についての成果が報告されている(J. Med. Chem., 12, 266, 1969.)。

【0003】前記光学活性体の合成法は、例えば、1) フエニルアセトニトリルと2-クロロロビリジンをナトリウムアミド存在下、縮合反応を行ったのち、加水分解、還元反応を行い、2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸アミドとし、(米国特許第2507361号明細書)、次いで、再結晶法により2種類のラセミ体に分け、光学活性酒石酸を用いて光学分割し、加水分解、エステル化反応により合成する方法(米国特許第2957880号明細書)、

2) 光学活性クロロフェニラミンをホフマン分解反応し、オレフィン体とした後、さらにオゾン酸化反応し合成する方法(J. Pharm. Sci., 56, 1689, 1967)、などがある。しかし、どちらの方法も

煩雑な操作が要求され、さらに高価な光学分割剤や光学活性体を使用しなければならない。このような状況において、より簡単な方法で、しかも経済的に安価な方法で前記光学活性体を得る製法の開発が望まれていた。

【0004】

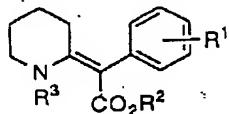
【発明が解決しようとする課題】したがって、本発明の課題は、光学活性2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸エステル誘導体を簡単に、しかも経済的に安価に合成する手段を提供することにある。

【0005】

【課題が解決するための手段】本発明者らは、前記課題

を解決すべく鋭意研究するなかで、特定の化合物に注目し、該化合物を出発原料とすると、上記光学活性2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸エステル誘導体が簡単に調製できる点も見いだした。即ち、本発明は、一般式(1)

【化4】

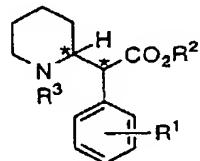


10

(1)

(式中R¹は水素原子、炭素数1~4の低級アルキル基あるいは炭素数1~4の低級アルコキシ基を示し、R²は炭素数1~4の低級アルキル基を示し、R³は水素原子あるいはアミノ基の保護基を示す。)で表される2-フェニル-2-(2'-ビペリジニリデン)酢酸エステル誘導体を、第VIII族遷移金属錯体の存在下に、不斉水素化することを特徴とする一般式(2)。

【化5】



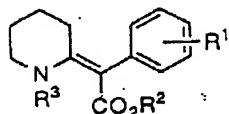
(2)

(式中R¹、R²およびR³は上記と同じであり、*は不斉炭素原子を示す。)で表される光学活性2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸エステル誘導体の製造方法、である。

【0006】

【実施の態様】本発明の出発化合物は、一般式(1)

【化6】



(1)

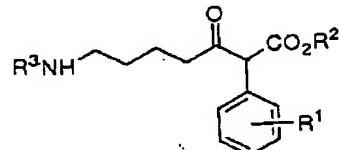
(式中R¹、R²およびR³は上記と同じである。)で表される2-フェニル-2-(2'-ビペリジニリデン)酢酸エステル誘導体である。式中、R¹の低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基などの炭素数1~4の低級アルキル基、低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブロキシ基などの炭素数1~4の低級アルコキシ基が挙げられ、R²の低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基などの炭素数1~4の低級アルキル基が挙げられ、R³のアミノ基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、炭素数1~4の低級アルコキシカルボニル基、t-ブチルジメチルシリル基、アリル基、

50

ベンジル基などが挙げられる。

【0007】上記式(1)で表される化合物は、例えば式(4)

【化7】



(4)

(式中R¹、R²およびR³は上記と同じである。)で表される7-N-置換アミノ-3-オキソ-2-置換フェニルヘプタン酸エステルを、環化させることにより製造される。

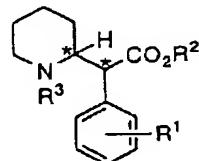
【0008】この式(1)で表される化合物は、例えばa)式(4)で示される化合物のアミノ基の保護基をはずし(以後、脱保護という)、ついで、式(4)で示される化合物の3位と7位の炭素とを環化させることにより式(1)で表される化合物を製造することができる。

b) 上記脱保護と、前記3位と7位の炭素とを環化させる反応とが明瞭に分けることなく、式(1)で表される化合物を製造することもできる。

c) さらに、式(4)で表される化合物の3位と7位の炭素とを環化させることにより式(1)で表される化合物を製造することもできる。

【0009】かくして製造された式(1)で示される化合物を出発物質として、光学活性ホスフィンを配位子とする第VIII族遷移金属錯体の存在下、不斉水素化反応させ、式(2)

【化8】

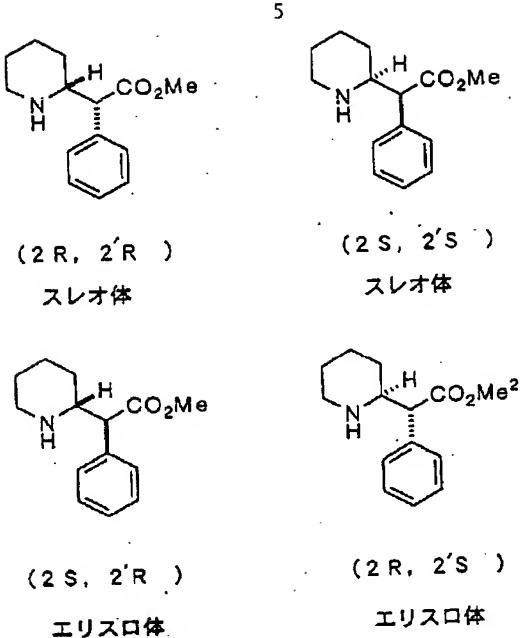


(2)

(式中R¹、R²およびR³は上記と同じである)で表される光学活性2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸エステルを製造する。

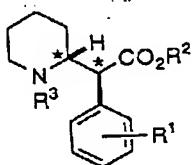
【0010】この光学活性2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸エステル類は、表1にて示されるように、4種類の立体異性体がある。

【表1】



【0011】本発明では、これらすべての異性体を調製することができるが、とくにエリスロ体である一般式(5) ((2S, 2'R)-2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸エステル誘導体)の化合物を容易に得ることができる。

【化9】



(5)

(式中R¹、R²およびR³は上記と同じである)

【0012】本発明の第VIII族遷移金属錯体は、下記のものが含まれる。まず、一般式(3)

M_mL_nX_qQ_rY_s (3)

(式中Mはルテニウム原子、イリジウム原子、ロジウム原子を示し、Lは光学活性ホスフィン配位子であり、Xは水素原子、ハロゲン原子、カルボン酸誘導体残基から選ばれ、Qはエチレン、1, 5-オクタジエン、ベンゼン、p-シメン、メチレン等から選ばれ、Yはハロゲンイオン、ClO₄⁻、BF₄⁻、PF₆⁻から選ばれる陰イオンであり、m、n、sは1または2を示し、rは0または1を示し、qは0、1または2を示す。)で表される錯体である。ここでカルボン酸誘導体残基とは、一般式R⁵CO₂ (6)

(式中、R⁵はメチル基、トリフルオロメチル基、トリプロモメチル基、t-ブチル基を示す)で表される基をいう。

【0013】上記錯体に、式NR⁶R⁷R⁸ (式中、R

⁶、R⁷、R⁸は同一あるいは異なるてもよく、炭素数が1~4の低級アルキル基を示し、R⁶、R⁷、R⁸のなかの二つが窒素原子とともに複素環を形成してもよい)が配位した錯体も、本発明の錯体に含まれる。このNR⁶R⁷R⁸で表される化合物の好ましい例としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、N-メチルビペリジンなどが挙げられる。

【0014】また、上記アミンが配位した錯体に、金属ハロゲン化物のようなルイス酸を加え攪拌して得られた錯体も本発明の錯体に含まれる。好ましい金属ハロゲン化物は、4塩化チタン、4臭化チタン、2塩化スズ、3塩化鉄、塩化アルミニウム、塩化カルシウム、塩化サマリウム、ヨウ化サマリウム、塩化ランタン、塩化セリウムがある。

【0015】上記錯体において、とくに好ましい錯体は次のとおりである。

1) 一般式 RuXY (L)

(式中、Xは水素原子、ハロゲン原子、カルボン酸誘導体残基であり、Yはハロゲン原子、カルボン酸誘導体残基、Lは光学活性ホスフィン配位子を示す。)

2) 一般式 [RuX(L)Q]Y

(式中、X、Y、Lは上記と同じであり、Qはエチレン、1, 5-オクタジエン、ベンゼン、p-シメン、メチレン等から選ばれる。)

3) 一般式 [Ru₂C₁₄(L)₂]NR⁶R⁷R⁸

(式中、Lは上記と同じであり、R⁶、R⁷、R⁸は同一あるいは異なるてもよく、炭素数が1~4の低級アルキル基を示し、R⁶、R⁷、R⁸のなかの二つが窒素原子とともに複素環を形成してもよい)

30 4) 一般式 [IrQ(L)]Y

(式中、Y、L、Qは上記と同じである。)

5) 一般式 [RhQ(L)]Y

(式中、Y、L、Qは上記と同じである。)

【0016】なお、本発明では上記のように錯体を予め調製しておき、該錯体を反応系に添加し、水素化反応を行うが、その他の例として、錯体構成成分個々を予め混合した後、あるいは混合せずに、反応系に添加して、水素化反応を行ってよい。具体的には、オートクレーブ内に【イリジウム(シクロオクタジエニル)クロライド】₂ (以下、【Ir(COD)C₁】₂という)あるいは【ロジウム(シクロオクタジエニル)クロライド】₂ (以下、【Rh(COD)C₁】₂という)と光学活性ホスフィン配位子2モル等量と溶媒を加えて攪拌して得られる混合物、あるいは、一般式 [Ru₂C₁₄(L)₂]NR⁶R⁷R⁸ 錯体に対して、5~10倍量の塩化メチレンなどの溶媒を加え溶解し、さらに金属ハロゲン化物を1~5等量加え、室温で2~18時間攪拌した後、減圧濃縮して得られた混合物を反応系内に添加し水素化反応を行う。

40 【0017】ここで光学活性ホスフィン配位子は、具

体的には、(R)-2、2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-1、1'-ビナフチル(BINAPと略す)、(R)-2、2'-ビス-(ジ-p-トリルホスフィノ)-1、1'-ビナフチル(Tol-BINAPと略す)、(R)-2、2'-ビス-(ジ-p-クロロフェニルホスフィノ)-1、1'-ビナフチル(p-C1-BINAPと略す)、2、2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-5、5'-6、6'-7、7'-8、8'-オクタヒドロ-1、1'-ビナフチル(H8-BINAPと略す)、(R)-2、2'-ビス-(ジ-3、5-キシリルホスフィノ)-1、1'-ビナフチル(DM-BINAPと略す)、(R)-2、2'-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-6、6'-ジメチル-1、1'-ビフェニル(BICHEPと略す)、(R)-2、2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-6、6'-ジメチル-1、1'-ビフェニル(BIPHEMPと略す)。

R u X Y (L)

RuCl₂(BINAP), RuCl₂(Tol-BINAP), RuCl₂(p-Cl-BINAP), RuCl₂(H8-BINAP), RuCl₂(DM-BINAP), RuCl₂(BICHEP), RuCl₂(BIPHEMP), RuCl₂(CM-BIPHEMP), RuCl₂(BIPh-Ph-BINAP), RuCl₂(Cy-Ph-BINAP), RuBr₂(BINAP), RuBr₂(Tol-BINAP), RuBr₂(p-Cl-BINAP), RuBr₂(H8-BINAP), RuBr₂(DM-BINAP), RuBr₂(BICHEP), RuBr₂(BIPHEMP), RuBr₂(CM-BIPHEMP), RuBr₂(BIPh-Ph-BINAP), RuBr₂(Cy-Ph-BINAP), RuCl₂(BINAP), RuCl₂(Tol-BINAP), RuHCl(p-Cl-BINAP), RuHCl(H8-BINAP), RuHCl(DM-BINAP), RuHCl(BICHEP), RuHCl(BIPHEMP), RuHCl(CM-BIPHEMP), RuHCl(BIPh-Ph-BINAP), RuHCl(Cy-Ph-BINAP), Ru(OCOCH₃)₂(BINAP), Ru(OCOCH₃)₂(Tol-BINAP), Ru(OAc)₂(p-Cl-BINAP), Ru(OCOCH₃)₂(H8-BINAP), Ru(OCOCH₃)₂(DM-BINAP), Ru(OCOCH₃)₂(BICHEP), Ru(OCOCH₃)₂(BIPHEMP), Ru(OCOCH₃)₂(CM-BIPHEMP), Ru(OCOCH₃)₂(BIPh-Ph-BINAP), Ru(OCOCH₃)₂(Cy-Ph-BINAP), Ru(OCOCF₃)₂(BINAP), Ru(OCOCF₃)₂(Tol-BINAP), Ru(OCOCF₃)₂(p-Cl-BINAP), Ru(OCOCF₃)₂(H8-BINAP), Ru(OCOCF₃)₂(DM-BINAP), Ru(OCOCF₃)₂(BICHEP), Ru(OCOCF₃)₂(BIPHEMP), Ru(OCOCF₃)₂(CM-BIPHEMP), Ru(OCOCF₃)₂(BIPh-Ph-BINAP), Ru(OCOCF₃)₂(Cy-Ph-BINAP)

*略す) (+)-2、2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-4、4'-6、6'-テトラメチル-5、5'-ジクロロ-1、1'-ビフェニル(CM-BIPHEMPと略す)、(R)-2-(ジビフェニルホスフィノ)-2'--(ジフェニルホスフィノ)-1、1'-ビナフチル(BIPh-Ph-BINAPと略す)、(R)-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'--(ジフェニルホスフィノ)-1、1'-ビナフチル(Cy-Ph-BINAPと略す)が挙げられる。

【0018】これら錯体の遷移金属として好ましくはロジウム原子、ルテニウム原子、イリジウム原子等が用いられる。なかでもより好ましくは、ルテニウム原子あるいはイリジウム原子が用いられる。

【0019】より具体的な遷移金属錯体は表2に記載されたとおりである。

【表2】

【表2】

[RuX(L)Q]Y

[RuCl(benzene)(BINAP)]Cl, [RuCl(benzene)(Tol-BINAP)]Cl, [RuCl(benzene)(p-Cl-BINAP)]Cl, [RuCl(benzene)(H8-BINAP)]Cl, [RuCl(benzene)(DM-BINAP)]Cl, [RuCl(benzene)(BICHEP)]Cl, [RuCl(benzene)(BIPHEMP)]Cl, [RuCl(benzene)(CM-BIPHEMP)]Cl, [RuCl(benzene)(BIPh-Ph-BINAP)]Cl, [RuCl(benzene)(Cy-Ph-BINAP)]Cl, [RuI(p-cymene)(BINAP)]I, [RuI(p-cymene)(Tol-BINAP)]I, [RuI(p-cymene)(p-Cl-BINAP)]I, [RuI(p-cymene)(H8-BINAP)]I, [RuI(p-cymene)(DM-BINAP)]I, [RuI(p-cymene)(BICHEP)]I, [RuI(p-cymene)(BIPHEMP)]I, [RuI(p-cymene)(CM-BIPHEMP)]I, [RuI(p-cymene)(BIPh-Ph-BINAP)]I, [RuI(p-cymene)(Cy-Ph-BINAP)]I

[Ru₂C₁₄(L)₂]NR⁵R⁶R⁷

{Ru₂Cl₄(BINAP)₂}NEt₃, {Ru₂Cl₄(Tol-BINAP)₂}NEt₃, {Ru₂Cl₄(Cl-BINAP)₂}NEt₃, {Ru₂Cl₄(H8-BINAP)₂}NEt₃, {Ru₂Cl₄(DM-BINAP)₂}NEt₃, {Ru₂Cl₄(BICHEP)₂}NEt₃, {Ru₂Cl₄(BIPHEMP)₂}NEt₃, {Ru₂Cl₄(CM-BIPHEMP)₂}NEt₃

[IrQ(L)]Y

[Ir(COD)(BINAP)]Cl, [Ir(COD)(Tol-BINAP)]Cl, [Ir(COD)(Cl-BINAP)]Cl, [Ir(COD)(H8-BINAP)]Cl, [Ir(COD)(DM-BINAP)]Cl, [Ir(COD)(BICHEP)]Cl, [Ir(COD)(BIPHEMP)]Cl, [Ir(COD)(CM-BINAP)]Cl, [Ir(COD)(BIPh-Ph-BINAP)]Cl, [Ir(COD)(Cy-Ph-BINAP)]Cl, [Ir(COD)(BINAP)]ClO₄, [Ir(COD)(Tol-BINAP)]ClO₄, [Ir(COD)(BINAP)]BF₄, [Ir(COD)(Tol-BINAP)]BF₄, [Ir(COD)(BINAP)]PF₆, [Ir(COD)(Tol-BINAP)]PF₆

[表2]

[RhQ(L)]Y

[Rh(COD)(BINAP)]Cl, [Rh(COD)(Tol-BINAP)]Cl, [Rh(COD)(Cl-BINAP)]Cl, [Rh(COD)(H8-BINAP)]Cl, [Rh(COD)(DM-BINAP)]Cl, [Rh(COD)(BICHEP)]Cl, [Rh(COD)(BIPHEMP)]Cl, [Rh(COD)(CM-BINAP)]Cl, [Rh(COD)(BIPh-Ph-BINAP)]Cl, [Rh(COD)(Cy-Ph-BINAP)]Cl, [Rh(COD)(BINAP)]ClO₄, [Rh(COD)(Tol-BINAP)]ClO₄, [Rh(COD)(BINAP)]BF₄, [Rh(COD)(Tol-BINAP)]BF₄, [Rh(COD)(BINAP)]PF₆, [Rh(COD)(Tol-BINAP)]PF₆

【0020】これら遷移金属錯体の調製法は、既に知られており、例えば特開昭61-265239号公報、実験化学講座（第4版）第18巻有機金属錯体第327-367頁記載の方法により調製できる。

【0021】本発明において、上記遷移金属錯体の使用量は、不斉水素化反応が速やかに進行し、また純度や光学純度の高い不斉水素化物が得られる点から、原料に対して、1/100~1/10000倍モルが用いられるが、1/200~1/1000倍モルが特に好ましい。本反応の反応温度は、-30°C~250°C、好ましく

は、15°C~100°Cの範囲がよい。本反応を行う場合は、1気圧~200気圧、更に好ましくは、10気圧~100気圧の範囲の水素雰囲気下とする。不斉水素化反応は通常、溶媒中で行い、溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール等のプロトン性溶媒、塩化メチレン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、アセトン、酢酸エチル等の非プロトン性溶媒を単独あるいは混合溶媒として用いることが出来る。本発明

においては、特にメタノールが好ましい。この溶媒を出発原料が1-50重量パーセントとなるようにするが、好ましくは3-10重量パーセントである。

【0022】本発明においては、反応速度の促進および、不斉選択性の向上の点から酸を反応系内に添加することが好ましい。共存させる酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、あるいはカルボン酸、スルファン酸等の有機酸が挙げられ、単独あるいは複数の混合物として用いることも出来る。本発明において塩酸あるいは塩酸と他の酸との混合物が最も好ましい。また、酸を反応系内に直接添加してもよいが、上記溶媒との混合物として反応系内に添加してもよい。上記酸の添加量は、基質に対して、1/10~5モル当量であり、好ましくは、0.7~1.2モル当量である。

【0023】水素化反応により生成される水素化物を特に処理を施さずに次の反応工程に付することもできるが、精製処理を施し、希望する光学活性体の含量を高めたうえで次の工程に付することが好ましい。この精製処理は本出願前公知の方法を採用できる。

【0024】

【発明の効果】本発明の式(1)で得られた化合物を不斉水素化することにより、式(2)で表される光学活性な化合物を容易に合成することができる。該式(2)で表される化合物、その中でもとくに式(5)で表される化合物は抗鬱薬剤の鍵中間体として極めて重要である。

【0025】

【実施例】以下に実施例、参考例を挙げ、本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらによってなんら限定されるものではない。なお、各実施例における物性の測定に用いた装置は次の通りである。

核磁気共鳴：¹H-NMR；AM400(400MHz) (Bruker社製)

¹³C-NMR；AM400(100MHz) (Bruker社製)

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)；LC-7000シリーズ(日立製作所製)

質量分析(MASS)；M-80B(日立製作所製)

融点；MP-500D(Yanaco社製)

【0026】参考例1

2-フェニル-2-(2'-ビペリジニリデン)酢酸メチルの合成

11のオートクレーブ内にて7-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-オキソ-2-フェニルヘプタン酸メチル31.8g(83mmol)とメタノール260mlとを混合攪拌し、溶液を得た。5%Pd-C 5.2gを加えた後、水素圧10kg/cm²、室温で反応を4時間行った。反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析を行い、原料消失を確認した後、Pd-Cをセライトにて濾別した。濾液を減圧濃縮し、濃縮物にメタノール60mlを加え、-25°Cで一晩放置して再結晶を行つ

た。析出した無色の結晶を濾取し、減圧乾燥を行い、標記の化合物を18.02g(収率93.9%)得た。

m.p. : 115~117°C

¹H-NMR(CDCl₃/Me₄Si) δ: 1.56(m, 2H), 1.73(m, 2H), 2.11(t, J=6.5Hz, 2H), 3.38(m, 2H), 3.55(s, 3H), 7.13(m, 2H), 7.23(m, 3H), 9.71(br, 1H)

¹³C-NMR(CDCl₃) δ: 19.96, 22.

10 32, 27, 78, 41, 50, 48, 94, 59, 126, 01, 127, 91, 132, 38, 138, 24, 161, 40, 170, 39
Mass m/z: 231(M⁺), 198, 170, 143, 115, 84, 55

分析条件

高速液体クロマトグラフィー

カラム inertsil ODS-2(GLサイエンス社製)

流出溶媒 アセトニトリル/水=7/3

流速 0.5ml/min

検出器 UV=254nm

【0027】参考例2

2-フェニル-2-(2'-ビペリジニリデン)酢酸エチルの合成

50mlのナス型フラスコに7-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-オキソ-2-フェニルヘプタン酸エチル1g(2.86mmol)を量りとり、メタノール10ml、と3N塩酸5mlを加え、室温で、16時間攪拌した。高速液体クロマトグラフィーで原料のピークの消失を確認した後、反応液を減圧濃縮し、再び、メタノール5mlと炭酸カリウム690mg(5.0mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮物に、酢酸エチル20mlと水5mlを加え、分液ロートに移した後、抽出を行った。分液した有機層を、飽和食塩水5mlで洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウム3gで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液ヘキサン/酢酸エチル=6/1)で精製し、淡黄色のオイル状の標記の化合物を360mg(収率59.2%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃/Me₄Si) δ: 1.12(t, J=7.1Hz, 3H), 1.59(m, 2H), 1.74(m, 2H), 2.12(t, J=6.5Hz, 2H), 3.37(m, 2H), 4.06(q, 7.1Hz), 7.11(m, 2H), 7.31(m, 3H), 9.72(br, 1H)

¹³C-NMR(CDCl₃) δ: 14.63, 20.02, 22.36, 27.82, 41.39, 58.65, 125.77, 127.73, 128.19, 132.41, 161.18, 170.08

13

Mass m/z: 245 (M+), 198, 173, 143, 115, 105, 82

【0028】実施例1

(2S, 2'R) - 2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸メチル・塩酸塩の合成

参考例1で得られた2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸メチル10g (43.3mmol)と[RuI(p-cymene) (R)-H8-BINAP] 48.45mg (0.0433mmol)をはかりとり、窒素置換を行った後、メタノール80ml, 10%メタノール-塩酸溶液24mlを加えた。水素圧10kg/cm²、反応温度50°Cで38時間反応を行った。反応液を減圧濃縮し、11.68gの標記の化合物を収率100%で得た。この化合物に150mlの酢酸エチルと水15mlを加え、氷浴中で冷却しながら、5%水酸化カリウム溶液8ml加えアルカリ性とした。分液ロートで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄を行った。無水硫酸マグネシウムで乾燥を行い、減圧濃縮後、高速液体クロマトグラフィーで分析した。また、2位の不斉炭素原子をエビメリ化反応を行い、(2R, 2'R) - 2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸メチルとした後、高速クロマトグラフィーで分析した。その結果、(2S, 2'R) - 2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸メチルへの変換率が100%で、ジアステレオ選択性は、エリスロ:スレオ=99:1であり、エリスロ体の不斉収率は99.4%eeであった。

¹H-NMR (D₂O) δ: 1.4-1.6 (m, 3.5H), 1.90 (m, 1.5H), 2.13 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.98 (d, J=9Hz, 1H), 7.45 (m, 5H)
¹³C-NMR (D₂O) δ: 24.03, 24.41, 30.16, 48.31, 55.81, 57.15, 60.69, 131.49, 131.95, 132.52, 134.72, 175.44
Mass m/z: 234 (M+), 151, 102, 85

分析条件

高速液体クロマトグラフィー
カラム CHIRALPAK AD (ダイセル工業社製)
流出溶媒 ヘキサン/イソプロパノール=98/2
流速 0.4ml/min
検出器 UV=230nm

【0029】実施例2

2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸メチル0.1g (0.43mmol)、[Ir(COD)Cl]₂ 1.5mg (0.0043mmol)とBiPh-PH-BINAP 3.7mg (0.0048mmol)をはかりとり、窒素置換を行った後、テトラヒドロフラン2mlを加えた。水素圧65kg/cm²、反応温度100°Cで18時間反応を行った。反応溶液を減圧濃縮し、濃縮物を高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸メチル変換率は51.9%、ジアステレオ選択性はエリスロ:スレオ=88:12で、エリスロ体の不斉収率は45.8%eeであった。

¹H-NMR (CDCl₃/Me₄Si) δ: 1.4-1.8 (m, 6H), 2.50 (dt, J=11Hz, J=2.9Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.10 (dt, J=10.1Hz, J=2.2Hz, 1H), 3.45 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 7.26-7.43 (m, 5H)
¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 24.48, 25.81, 31.11, 47.06, 51.86, 58.34, 59.02, 127.85, 128.69, 128.87, 136.12, 173.06
Mass m/z: 233 (M+), 150, 118, 84, 54

【0030】実施例3

2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸メチル1g (4.33mmol)と[RuI(p-cymene) ((R)-BINAP)] 23.3mg (0.021mmol)をはかりとり、窒素置換を行った後、メタノール8ml, 10%メタノール-塩酸溶液2.4mlを加えた。水素圧40kg/cm²、反応温度50°Cで18時間反応を行った。反応液を減圧濃縮し、濃縮液を酢酸エチルと50%水酸化カリウム水溶液を加えた。抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮後、高速液体クロマトグラフィーにて分析した。その結果、2-フェニル-2-(2'-ビペリジニル)酢酸メチル変換率は85.7%、ジアステレオ選択性はエリスロ:スレオ=97.5:2.5で、エリスロ体の不斉収率は88.6%eeであった。

【0031】実施例4-5

触媒の錯体を表3記載のものに変え、その量を4.33mmolとした以外は、実施例3と同じ条件で実施した。結果を表3に記載した。

【表3】

15

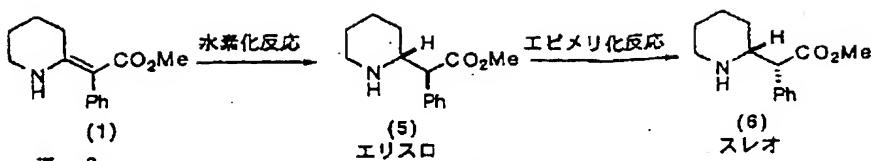


表-3

実施例	錯体	変換率	5	6
			スレオ:エリスロ	スレオ:エリスロ
4	$(\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{R}-\text{BINAP})_2)\text{NEt}_3$	75.5	0.8:99.2	66.6(81.9%ee):33.4
5	$\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{R}-\text{Tol-BINAP})$	79.6	2.3:97.7	62.1(48.4%ee):37.8

【0032】実施例6-8

10* 実施した。結果を表4に記載した。

触媒の錯体の配位子を表4記載のものに変え、その量を

【表4】

4. 33mmolとした以外は、実施例3と同じ条件で*

実施例	配位子	変換率	5	6
			スレオ:エリスロ	スレオ:エリスロ
6	(R)-Tol-BINAP	93.9	0.9:99.1	73.4(88.8%ee):26.6
7	(R)-H8-BINAP	95.8	1.3:98.7	58.9(93.4%ee):41.1
8	(R)-CMBIPHEMP	95.2	5.4:94.6(73.2%ee)	72.2(54.5%ee):27.8

【0033】実施例9

※例3と同じ条件で実施した。結果を表5に記載した。

溶媒と反応温度を表5記載のものに変えた以外は、実施例20 【表5】

実施例	溶媒	温度	変換率	5	6
				スレオ:エリスロ	スレオ:エリスロ
9	塩化メチレン	100°C	93.9	5.2:94.8	76.7(53.0%ee):23.4

【0034】実施例10-11

★施例3と同じ条件で実施した。結果を表6に記載した。

添加物と反応温度を表6記載のものに変えた以外は、実★

【表6】

実施例	添加物	温度	変換率	5	6
				スレオ:エリスロ	スレオ:エリスロ
10	碱性	100°C	79.8	13.4:86.6	86.3(2.6%ee):13.7
11	メタノール-塩酸+トリフルオロ酢酸	50°C	78.9	1.8:98.2	77.9(92.4%ee):22.1

フロントページの続き

(72)発明者 湯浅 良文

神奈川県平塚市西八幡1丁目4番11号 高砂香料工業株式会社総合研究所内

(72)発明者 三浦 孝志

神奈川県平塚市西八幡1丁目4番11号 高砂香料工業株式会社総合研究所内

(72)発明者 雲林 秀徳

神奈川県平塚市西八幡1丁目4番11号 高砂香料工業株式会社総合研究所内

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成13年2月20日(2001.2.20)

【公開番号】特開平10-231286

【公開日】平成10年9月2日(1998.9.2)

【年通号数】公開特許公報10-2313

【出願番号】特願平9-72570

【国際特許分類第7版】

C07D 211/34

// C07D 211/70

【F I】

C07D 211/34

211/70

【手続補正書】

【提出日】平成12年6月2日(2000.6.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正内容】

【0015】上記錯体において、とくに好ましい錯体は次のとおりである。

1) 一般式 $R_u X X' (L)$

(式中、X、Lは上記と同じであり、X'はハロゲン原

子、カルボン酸誘導体残基を示す。ただし、Xが水素原子のときX'はカルボン酸誘導体残基ではない。)

2) 一般式 $[R_u X (L) Q]Y$

(式中、X、Y、L、Qは上記と同じである。)

3) 一般式 $[R_u C_1, (L),]N R^6 R' R^8$

(式中、L、R⁶、R'、R⁸は上記と同じである。)

4) 一般式 $[I_r Q (L)]Y$

(式中、Y、L、Qは上記と同じである。)

5) 一般式 $[I_r Q (L)]Y$

(式中、Y、L、Qは上記と同じである。)

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
【部門区分】第3部門第2区分
【発行日】平成13年3月21日(2001.3.21)

【公開番号】特開平10-231286
【公開日】平成10年9月2日(1998.9.2)
【年通号数】公開特許公報10-2313
【出願番号】特願平9-72570

【国際特許分類第7版】

C07D 211/34

// C07D 211/70

[F 1]

C07D 211/34

211/70

【手続補正書】

【提出日】平成12年6月6日(2000.6.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正内容】

【0015】上記錯体において、とくに好ましい錯体は
次のとおりである。

1) 一般式 $R_u X X' (L)$

(式中、X、Lは上記と同じであり、X'はハロゲン原

子、カルボン酸誘導体残基を示す。ただし、Xが水素原
子のときX'はカルボン酸誘導体残基ではない。)

2) 一般式 $[R_u X (L) Q] Y$

(式中、X、Y、L、Qは上記と同じである。)

3) 一般式 $[R_u C_1, (L),] N R^6 R^7 R^8$

(式中、L、R⁶、R⁷、R⁸は上記と同じである。)

4) 一般式 $[I_r Q (L)] Y$

(式中、Y、L、Qは上記と同じである。)

5) 一般式 $[R_h Q (L)] Y$

(式中、Y、L、Qは上記と同じである。)

